

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT/JP 99/07397

日本国特許庁

28.12.99

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 29 FEB 2000

⇒ 99/7397

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年12月 8日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第348752号

出願人

Applicant(s):

日本曹達株式会社

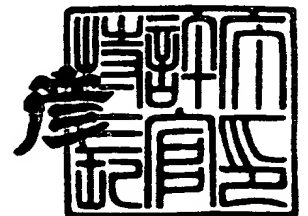
097869458

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 2月14日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近藤隆彦



出証番号 出証特2000-3005052

【書類名】 特許願
【整理番号】 99YM51
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07C 69/734
C07C 67/03
C07C 67/307
C07D311/76

【発明者】

【住所又は居所】 新潟県中頸城郡中郷村大字藤沢 9 5 0 日本曹達株式会社
社 二本木工場内

【氏名】 矢崎 宏之

【特許出願人】

【識別番号】 000004307

【氏名又は名称】 日本曹達株式会社

【代理人】

【識別番号】 100108419

【氏名又は名称】 大石 治仁

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 084000

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9714964

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

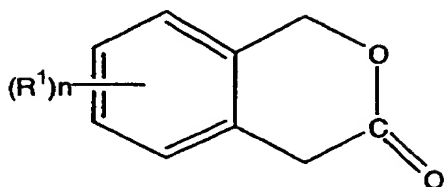
【発明の名称】 α -アルコキシメチレンカルボニル化合物の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】

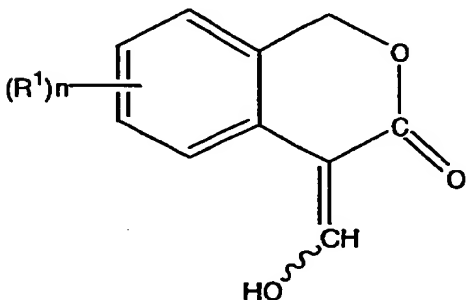


(I)

(式中、 R^1 は、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルキル基又は C_{1-6} アルコキシカルボニル基を表す。 n は0又は1～4の整数を表し、 n が2以上のとき、 R^1 は同一でも相異なってもよい。)

で表されるイソクロマノン化合物をホルミル化することにより、一般式 (II)

【化 2】



(II)

(式中、 R^1 及び n は前記と同じ意味を表す。)

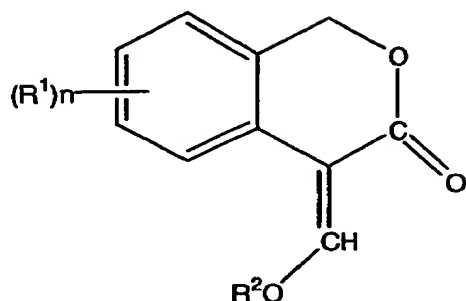
で表される α -ヒドロキシメチレンカルボニル化合物を得る工程と、

前記一般式 (II) で表される化合物を単離することなく、相間移動触媒及び

塩基の存在下に、有機溶媒と水からなる 2 層系混合溶媒中で O-アルキル化する工程とを有する、

一般式 (I I I)

【化 3】



(III)

(式中、 R^1 及び n は前記と同じ意味を表し、 R^2 は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表す。)

で表される α -アルコキシメチレンカルボニル化合物の製造方法。

【請求項 2】

前記一般式 (I) で表されるイソクロマノン化合物をホルミル化する工程は、前記一般式 (I) で表される化合物をギ酸エステルを用いてホルミル化する工程である、

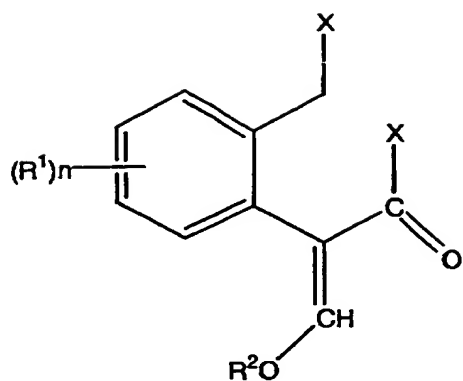
請求項 1 記載の一般式 (I I I) で表される化合物の製造方法。

【請求項 3】

前記一般式 (I I I) で表される化合物を得る工程の後に、反応混合物から未反応のアルキル化剤を除去する工程と、

前記一般式 (I I I) で表される化合物を単離することなく、さらにハロゲン化剤を作用させることにより、一般式 (I V)

【化 4】



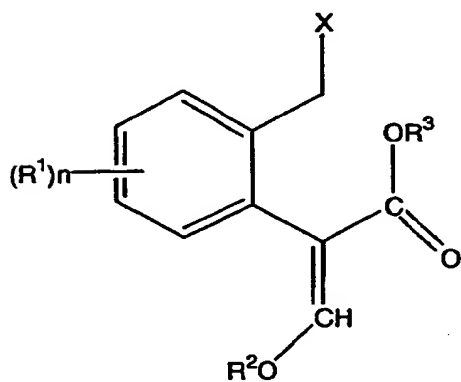
(IV)

(式中、 R^1 、 R^2 及び n は前記と同じ意味を表し、 X はハロゲン原子を表す。)
で表される化合物を得る工程と、

前記一般式 (IV) で表される化合物を単離することなく、式 R^3OH (R^3 は置換されていてもよいアルキル基を表す。) で表されるアルコールを反応させる工程をさらに有する、

一般式 (V)

【化 5】



(V)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 及び n は前記と同じ意味を表す。)
で表される化合物の製造方法。

【請求項 4】

前記反応混合物から未反応のアルキル化剤を除去する工程は、前記一般式 (I I) で表される化合物を含む反応混合物を加熱することにより、アルキル化剤を熱分解させる工程を有する、

請求項 3 記載の一般式 (V) で表される化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、農薬・医薬品の製造中間体として有用な α -アルコキシメチレンカルボニル化合物の製造方法に関する。

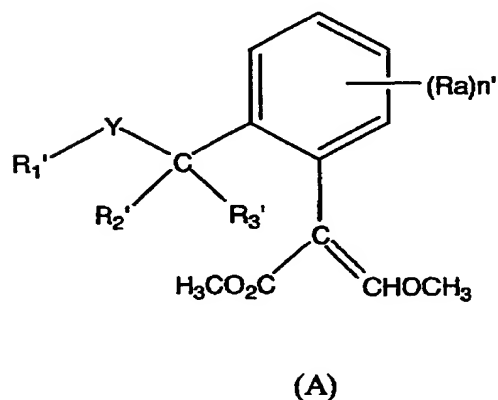
【0002】

【従来の技術】

α -アルコキシメチレンカルボニル化合物には生物活性を有するものが多い。例えば、特許第 2559130 号には、農園芸用殺菌剤として有用な下記一般式 (A)

【0003】

【化 6】



【0004】

(式中、 R_1' は、ハロゲン、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基等で置換されていてもよい (ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基等の) ヘテロアリアル基を表し、 R_a は、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基又はシアノ基を表し、 n' は 0 又は 1~4 の整数を表し、

R_2' 及び R_3' は、それぞれ水素原子又は C_{1-4} アルキル基等を表し、Y は酸素原子又は硫黄原子等を表す。) で表される化合物及びこれの立体異性体が記載されている。

【0005】

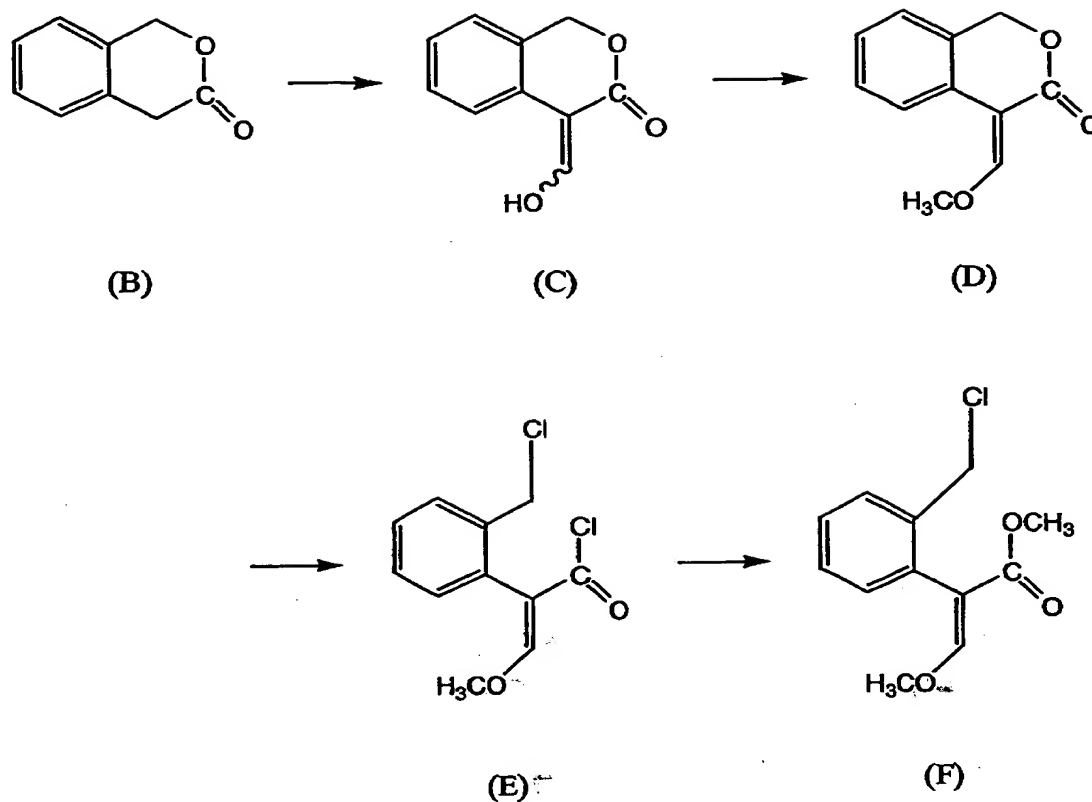
上記一般式 (A) で表される化合物のような α -アルコキシメチレンカルボニル化合物には、炭素-炭素原子間の二重結合に基づく立体異性体 (E 異性体及び Z 異性体) が存在し、一般に生物活性を有するものは E 異性体 [ここで E 異性体とは、アルコキシ基 (OR' 基) がカルボニル基 ($C=O$) に対してトランスの立体配置を有するものをいう。以下にて同じ。] である。

【0006】

かかる α -アルコキシメチレンカルボニル化合物の製造方法として、例えば特表平 9-511502 号公報に記載された方法が知られている。以下にこの方法について説明する。

【0007】

【化 7】



【0008】

この製造ルートは、①先ず、一般式（B）で表されるイソクロマノンアルキルホルメートを作用させてヒドロキシメチレン体（C）を得る工程、②メチル化剤を反応させることによってアルコキシメチレン体（D）を得る工程、③ハロゲン化剤を作用させてジロゲノ体（E）を得る工程、及び④塩基の存在下にアルコールを作用させてエステル（F）を得る工程からなっている。

【0009】

この方法によれば、目的の立体配置を有する α -アルコキシメチレンカルボニル化合物(D)を効率よく得ることができる。またさらに、一般式(D)で表される化合物に、塩化チオニル等のハロゲン化剤を作用させて一般式(E)で表される化合物を得た後、アルコールを作用させることにより、殺真菌性アクリル酸エステル誘導体の製造中間体である一般式(F)で表される化合物を得ることができる。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】

工業的に大量に製造するためには、なるべく中間生成物を単離する操作を省略できるのが好ましい。しかしながら上述した方法は、特に工業的に大量に生産する場合、(1) 中間生成物 (C) を一旦単離した後、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) を溶媒として用い、炭酸カリウムの存在下にジメチル硫酸を反応させることにより、化合物 (D) を比較的高収率で得ている (特表平 9-511502 号公報明細書の実施例 5 及び 6 参照) が、化合物 (C) を単離することなく連続的に O-アルキル化する場合 (同明細書の実施例 9 参照) では、化合物 (D) の収率が 20% と低いという問題があった。

【0011】

(2) また一旦単離した化合物 (D) に塩化チオニルを反応させることによって化合物 (E) を得た後、メタノールを反応させてエステル (F) を得ているが、化合物 (E) を単離することなく反応液のままで塩化チオニルとメタノールを反応させた場合には、後述するように、目的とする化合物 (F) を収率よく得ることはできなかった。

【0012】

従って、化合物 (B) を出発原料として化合物 (C) を得た後、単離することなく O-アルキル化させることにより化合物 (D) を得ることができ、さらには化合物 (D) を単離することなくハロゲン化及びエステル化によって化合物 (F) を高収率かつ高立体選択的に得ることができれば、工業的に極めて有利な製造ルートとなり得る。

【0013】

本発明はかかる実状に鑑みてなされたものであり、3-クロマノン類を出発原料として用い、単離工程を設けることなく、連続的、高収率かつ高立体選択的に α -アルコキシメチレンカルボニル化合物を製造することができる方法を提供することを目的とする。

【0014】

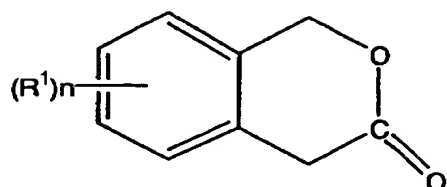
【課題を解決するための手段】

すなわち本発明は、第1に、

一般式 (I)

【0015】

【化8】



(I)

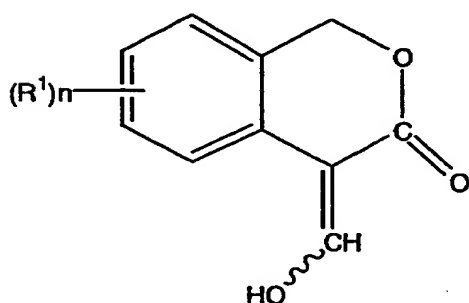
【0016】

(式中、 R^1 は、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルキル基又は C_{1-6} アルコキシカルボニル基を表す。 n は0又は1~4の整数を表し、 n が2以上のとき、 R^1 は同一でも相異なってもよい。)

で表されるイソクロマノン化合物をホルミル化することにより、一般式 (II)

【0017】

【化9】



(II)

【0018】

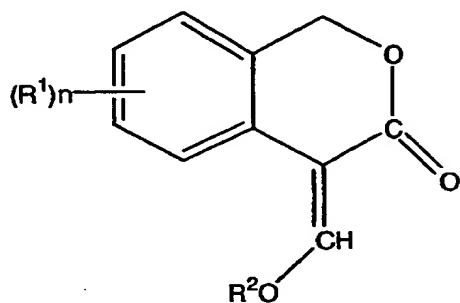
(式中、 R^1 及び n は前記と同じ意味を表す。)

で表される α -ヒドロキシメチレンカルボニル化合物を得る工程と、

前記一般式 (I I) で表される化合物を単離することなく、相間移動触媒及び塩基の存在下に、有機溶媒と水からなる 2 層系混合溶媒中で O-アルキル化する工程とを有する、一般式 (I I I)

【0019】

【化 10】



(III)

【0020】

(式中、X 及び n は前記と同じ意味を表し、 R^2 は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表す。)

で表される α -アルコキシメチレンカルボニル化合物の製造方法を提供する。

【0021】

本発明においては、前記一般式 (I) で表されるイソクロマノン化合物をホルミル化する工程は、前記一般式 (I) で表される化合物をギ酸エステルを用いてホルミル化する工程であるのが好ましい、

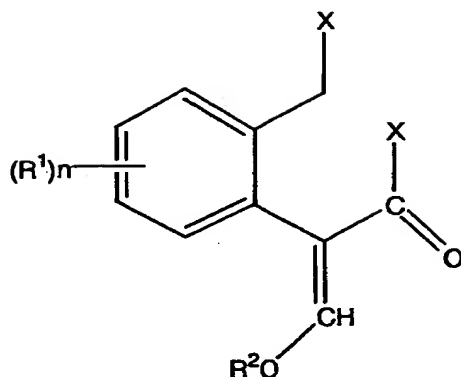
【0022】

また本発明は第 2 に、前記一般式 (I I I) で表される化合物を得る工程の後に、反応混合物から未反応のアルキル化剤を除去する工程と、

前記一般式 (I I I) で表される化合物を単離することなく、ハロゲン化剤を作用させることにより、一般式 (I V)

【0023】

【化 1 1】



(IV)

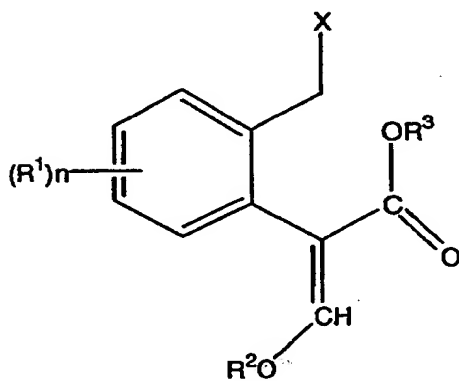
【0024】

(式中、 R^1 、 R^2 及び n は前記と同じ意味を表し、 X はハロゲン原子を表す。)で表される化合物を得る工程と、

前記一般式(IV)で表される化合物を単離することなく、式： R^3OH (R^3 は置換されていてもよいアルキル基を表す。)で表されるアルコールを反応させる工程をさらに有する、一般式(V)

【0025】

【化 1 2】



(V)

【0026】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 及び n は前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物の製造方法を提供する。

【 0 0 2 7 】

前記第 2 の発明においては、反応混合物から未反応のアルキル化剤を除去する工程は、前記一般式 (I I I) を含む反応混合物を加熱処理することにより、未反応のアルキル化剤を熱分解させる工程を有するのが好ましい。

【 0 0 2 8 】

第 1 の発明によれば、イソクロマノン化合物 (I) を出発原料として、 α -アルコキシメチレンカルボニル化合物 (I I I) を、トータル 2 工程で、連続的、高収率かつ高立体選択的に製造することができる。

【 0 0 2 9 】

また第 2 の発明によれば、イソクロマノン化合物 (I) を出発原料として、 α -アルコキシメチレンカルボニル化合物 (I I I) を得た後、ハロゲン化剤を反応させてジハロゲン化体 (I V) を得、さらにアルコールを作用させることにより、 α -アルコキシメチレン化合物 (V) を、トータル 4 工程で、連続的、高収率かつ高立体選択的に製造することができる。

【 0 0 3 0 】

従って本発明の製造方法は、農薬・医薬品の製造中間体、特に農園芸用殺菌剤及び農園芸用殺虫剤の製造中間体の工業的製造方法としてきわめて有用である。

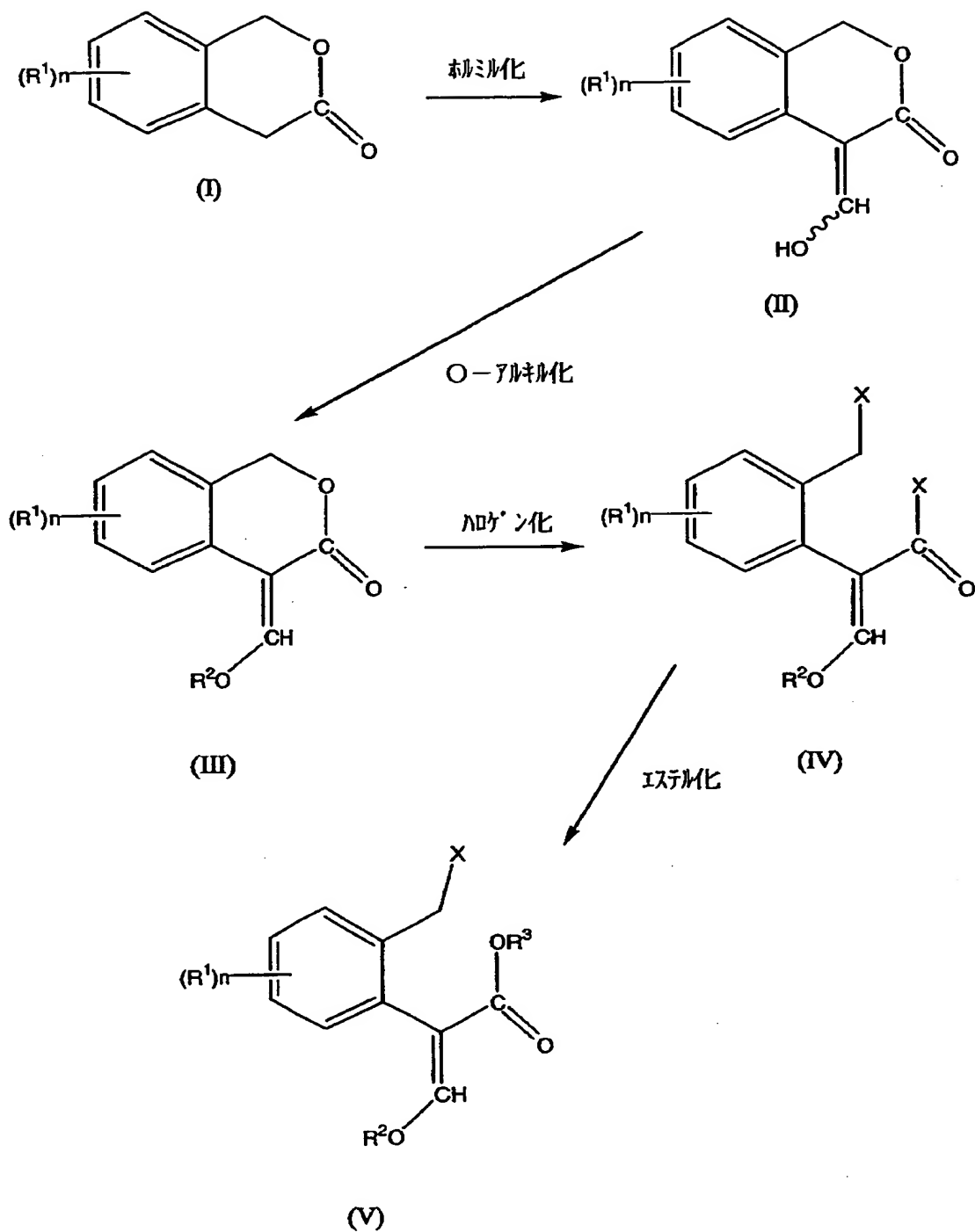
【 0 0 3 1 】

【発明の実施の形態】

次に、本発明の製造方法を詳細に説明する。本発明の製造方法の全容を下記にまとめて示す。

【 0 0 3 2 】

【化 1 3】



【0033】

(1) 出発原料

本発明の製造方法の出発原料となるイソクロマノン化合物 (I) は市販されて

おり、また、例えば E P. 9 3 6 2 2 0 号公報及び特開平 1 1-2 7 9 1 6 9 号公報等に記載された方法により容易に製造することができる。

【0 0 3 4】

一般式 (I I) で表される α -ヒドロキシメチレンカルボニル化合物は、一般式 (I) で表されるイソクロマノン化合物に、不活性溶媒中で、ホルミル化剤を作用させることにより得ることができる。

【0 0 3 5】

この反応に用いることのできるホルミル化剤としては、例えばギ酸エステルやメトキシメチレントリフェニルホスホラン等のアルコキシメチレン化剤を用いることができる。アルコキシメチレン化剤を用いる場合には、1 段階で α -アルコキシメチレンカルボニル化合物を得ることもできるが、本発明においては、簡便かつ低コストである式： HCO_2R^2 で表されるギ酸エステルを用いる方法が好ましい。

【0 0 3 6】

かかるギ酸エステルとしては、例えばギ酸メチル、ギ酸エチル、ギ酸プロピル、ギ酸イソプロピル、ギ酸ブチル及びギ酸 t -ブチル等が挙げられる。かかるホルミル化剤の使用量は、一般式 (I) で表される化合物 1 モル当量に対し、1 ~ 2 当量程度が好ましい。

【0 0 3 7】

このギ酸エステルを用いるホルミル反応においては、ギ酸エステル及び塩基の存在下に行うのが好ましい。用いられる塩基としては、例えばリチウムメトキシド、ロチウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム t -ブトキシド等のアルカリ金属のアルコキシド、

マグネシウムメトキシド、マグネシウムエトキシド、カルシウムメトキシド、カルシウムエトキシド等のアルカリ土類金属アルコキシド、

リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の有機リチウム、

【0 0 3 8】

水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の金属水素化物、
炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム等の炭酸塩

水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、
水酸化カルシウム等の水酸化物、

トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピペリジン、ピ
ペラジン、DBU等の有機塩基を挙げることができる。塩基の使用量は、通常一
般式(1) 1モル当量に対し、1～3当量の範囲が好ましい。

【0039】

また塩基を用いる場合においては、反応系にさらにチタニウム化合物を添加す
ると反応がより円滑に進行する。かかるチタニウム化合物としては、四塩化チタ
ニウム等のチタニウムのハロゲン化物、テトラメトキシチタニウム、テトラエト
キシチタニウム、テトライソプロポキシチタニウム、テトラブトキシチタニウム
等のチタニウムのアルコキシド等を用いることができる。チタニウム化合物の添
加量は、一般式(I)で表される化合物1モル当量に対し、0.01モル当量～
2倍モル当量程度である。

【0040】

この反応に用いられる溶媒としては、例えば、N，N-ジメチルホルムアミド
(DMF)、N，N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒、テトラヒドロフ
ラン(THF)、1，2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、メチルセルソ
ルブ等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジ
クロロベンゼン、ベンゾニトリル等の芳香族炭化水素、ペンタン、ヘキサン、オ
クタン、シクロヘキサン等の飽和炭化水素、ジクロロメタン、クロロホルム、四
塩化炭素、1，2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素等が挙げられる。

【0041】

これらの内、本発明においては次のO-アルキル化反応を連続的にできる点か
ら、水と混じりあわず、かつ一般式(I)で表される化合物を溶解する有機溶媒
、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロルベンゼン、ジクロロベンゼ
ン等の芳香族炭化水素の使用が特に好ましい。

【0042】

次いで、得られた一般式 (I I) で表されるヒドロキシメチレン化合物にアルキル化剤を作用させることにより、一般式 (I I I) で表される α -アルコキシメチレンカルボニル化合物を得ることができる。

【0043】

この反応に用いられる有機溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、ノナン等の脂肪族炭化水素、ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、オクタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、メチルセルソルブ等のエーテル系溶媒、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等のエステル類、メチルイソブチルケトン、メチルエチルケトン、シクロヘキサノン等を挙げることができる。

【0044】

またこの反応は、一般式 (I I) で表される化合物を単離することなく、水-有機溶媒の2層系で、塩基、相間移動触媒及びアルキル化剤の存在下に行うのが好ましい。この場合、前記一般式 (I I) を製造する際に用いられた溶媒が水と混じり合わない有機溶媒の場合には、そのままこの反応に用いることができる。

【0045】

この反応に用いられる塩基としては、例えば、アルカリ金属の水酸化物、アルカリ金属の炭酸塩、アルカリ土類金属の水酸化物又はアルカリ土類金属の炭酸塩等を用いることができる。

【0046】

かかるアルカリ金属の水酸化物、アルカリ金属の炭酸塩、アルカリ土類金属の水酸化物、アルカリ土類金属の炭酸塩の具体例としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム等が挙げられる。

【0047】

上記反応においては、塩基の使用量は、前記一般式 (I) で表される化合物 1 モル当量に対し、1 ～ 2 モル当量程度が好ましい。

【0048】

この反応に用いられるアルキル化剤としては、一般式： $(R^2O)_2SO_2$ （ここで、 R^2 は前記と同じ意味を表す。）表されるアルキル硫酸や、一般式： R^2-X （ここで、 R^2 は前記と同じ意味を表し、 X' はハロゲン原子を表す。）で表されるハロゲン化アルキル等を挙げることができる。

【0049】

かかるアルキル化剤としては、より具体的には、例えばジメチル硫酸、ジエチル硫酸等の硫酸エステル、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、臭素化エチル、ヨウ化プロピル、臭素化プロピル、ヨウ化イソプロピル、臭素化イソプロピル、ヨウ化ブチル、臭素化ブチル、 t -ブチルブロマイド、1-ブロモペンタン、1-ブロモヘキサン等を挙げることができる。

【0050】

また相間移動触媒としては、18-クラウン-6、アザクラウン、チアクラウン等のクラウンエーテル類、クリプタント、イオノフォア、

テトラブチルホスホニウムクロライド、テトラブチルホスホニウムブロマイド、ベンジルトリメチルホスホニウムクロリド、ベンジルトリメチルホスホニウムブロマイド等のホスホニウム塩、ベンジルトリアルキルアンモニウムハライド又はベンジルトリアルキルアンモニウムハイドロキサイド等の第四級アンモニウム塩等を用いることができる。

【0051】

これらの内、第四級アンモニウムハライド又は第四級アンモニウムハイドロキシサドを用いるのが好ましい。かかる第四級アンモニウム塩としては、例えばベンジルトリメチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリメチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリメチルアンモニウムハイドロキサイド、ベンジルトリメチルアンモニウムハイドロサルファイド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリエチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリエチルアンモニウムハイドロキサイド、ベンジルトリエチルアンモニウムハイドロサルファイド、ベ

ンジルトリプロピルアンモニウムクロリド、ベンジルトリプロピルアンモニウムブロミド、ベンジルトリプロピルアンモニウムハイドロキサイド、ベンジルトリプロピルアンモニウムハイドロサルファイド、ベンジルトリブチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリブチルアンモニウムハイドロキサイド、ベンジルトリブチルアンモニウムハイドロサルファイド、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムハイドロキサイド、テトラブチルアンモニウムハイドロサルファイド、トリオクチルメチルアンモニウムクロリド、トリオクチルメチルアンモニウムブロミド、トリオクチルメチルアンモニウムハイドロサルファイド、トリオクチルメチルアンモニウムハイドロキサイド等を用いることができる。

【0052】

相間移動触媒の使用量は、前記一般式 (I I) で表される化合物 1 モル当量に対し、0.001～10 モル当量程度が好ましい。反応は、 -10°C ～用いる溶媒の沸点までの温度範囲で円滑に進行する。反応時間は、通常数分～24 時間程度である。

【0053】

前記一般式 (I I) で表される化合物を O-アルキル化する方法としては、例えば、(a) 所定量の塩基 (及び相間移動触媒) の水溶液と、所定量の前記一般式 (I I) で表される化合物 (及び相間移動触媒) の有機溶媒溶液とを混合し、攪拌しながら所定量のアルキル化剤を滴下する方法、(b) 所定量の前記一般式 (I I) で表される化合物及びアルキル化剤 (及び相間移動触媒) の有機溶媒中に、所定量の塩基 (及び相間移動触媒) の水溶液を滴下する方法、及び (c) 所定量の相間移動触媒とアルキル化剤を含有する有機溶媒及び水からなる 2 層系混合溶媒中に、所定量の前記一般式 (I I) で表される化合物の有機溶媒溶液と、所定量の塩基の水溶液とを同時に滴下する方法等が挙げられる。

【0054】

一般式 (I V) で表される化合物は、前記一般式 (I I I) で表される化合物にハロゲン化剤を作用させることにより得ることができる。

【0055】

前記ハロゲン化剤としては、塩化チオニル、臭化チオニル、塩化スルフリル、オキザリルクロリド、ホスゲン、塩素、臭素、三塩化リン、五塩化リン、三臭化リン等が挙げられる。これらハロゲン化剤の使用量は、前記一般式 (I I I) で表される化合物 1 モル当量に対し、2～10 当量程度が好ましい。

【0056】

又この場合においては、反応系に触媒量の DMF、ピリジン等を添加すると、反応がより円滑に進行する場合がある。反応温度は、通常室温から用いられる溶媒の沸点間での温度範囲である。

【0057】

この反応において、アルキル化剤が反応系内に残存する場合には、収率よく一般式 (I V) で表される化合物が得られない場合がある。かかる場合には、ハロゲン化剤を反応させる前に、予め一般式 (I I I) で表される化合物を含む反応液 (2 層系)、あるいは予め前記一般式 (I I I) で表される化合物を含む反応液から分取して得られる有機溶液から未反応のアルキル化剤を除去しておくのが好ましい。

【0058】

未反応のアルキル化剤は、例えば前記一般式 (I I I) で表される化合物を含む溶液を加熱して熱分解させることにより除去することができる。又、アルキル化剤が低沸点物の場合には、前記一般式 (I I I) で表される化合物を含む反応液から留去することもできる。

【0059】

更に、一般式 (I I I) で表される化合物を含む有機溶液を分取し、減圧濃縮 (共沸脱水) した後、別の有機溶媒の溶液とし、そのものにハロゲン化剤を作用させることもできる。

【0060】

次いで、得られる化合物 (I V) を単離することなく、適当な溶媒中あるいは式 R^3OH で表されるアルコール中で、一般式 (I V) で表される化合物に式 R^3OH で表されるアルコールを作用させることにより、前記一般式 (V) で表されるエステルを得ることができる。

【0061】

ここで、 R^3OH で表されるアルコールとしては、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、イソブチルアルコール、sec-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール、ペンチルアルコール、ヘキシルアルコール等を挙げることができる。

【0062】

又この場合においては、所望によりアルコールと等モル量の塩基を添加するのが好ましい。かかる塩基として、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、ナトリウムエチラート、ナトリウムメチラート等の金属アルコキシドを挙げることができる。金属アルコキシドを用いる場合には、用いるアルコールと同一のアルキル部を有するアルコキシドを用いるのが好ましい。この反応は、室温から用いられる溶媒の沸点までの温度範囲で円滑に進行する。

【0063】

このようにして得られる一般式 (V) で表される化合物は、例えば、EP-178826、EP-370629、EP-414153、EP-460575、WO92/18494、WO90/07493、EP-586393、WO94/08968、特開昭63-216848、特開昭61-106538号公報等に記載された農園芸用殺菌剤、農園芸用殺虫剤等の製造中間体として有用である。

【0064】

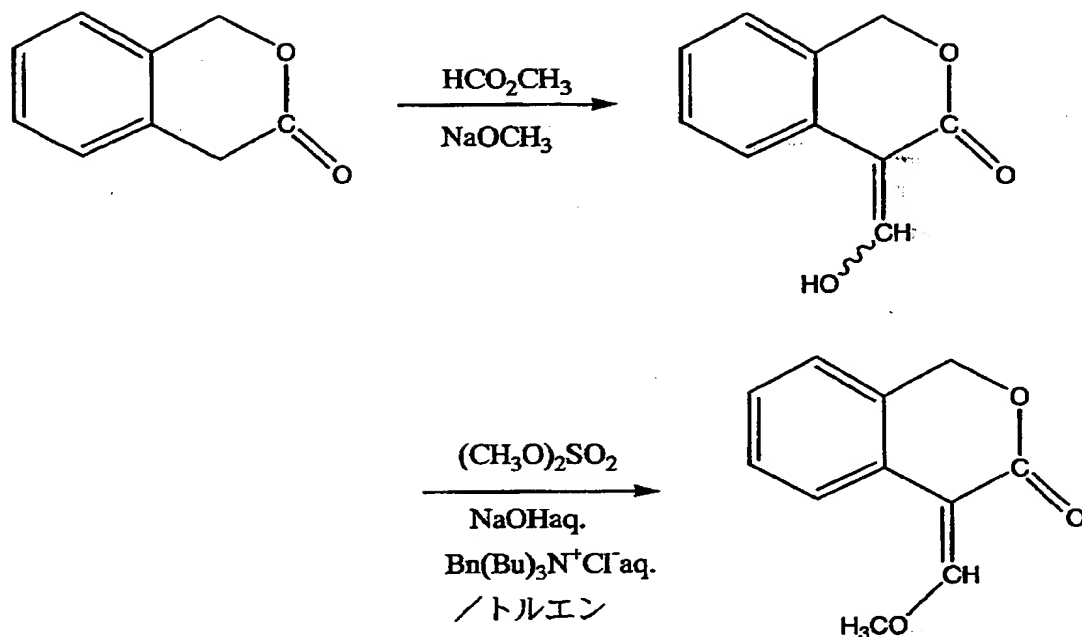
【実施例】

次に、実施例により本発明を詳細に説明する。

実施例1 (E)-4-メトキシメチレン-3-イソクロマノンの製造

【0065】

【化 14】



【0066】

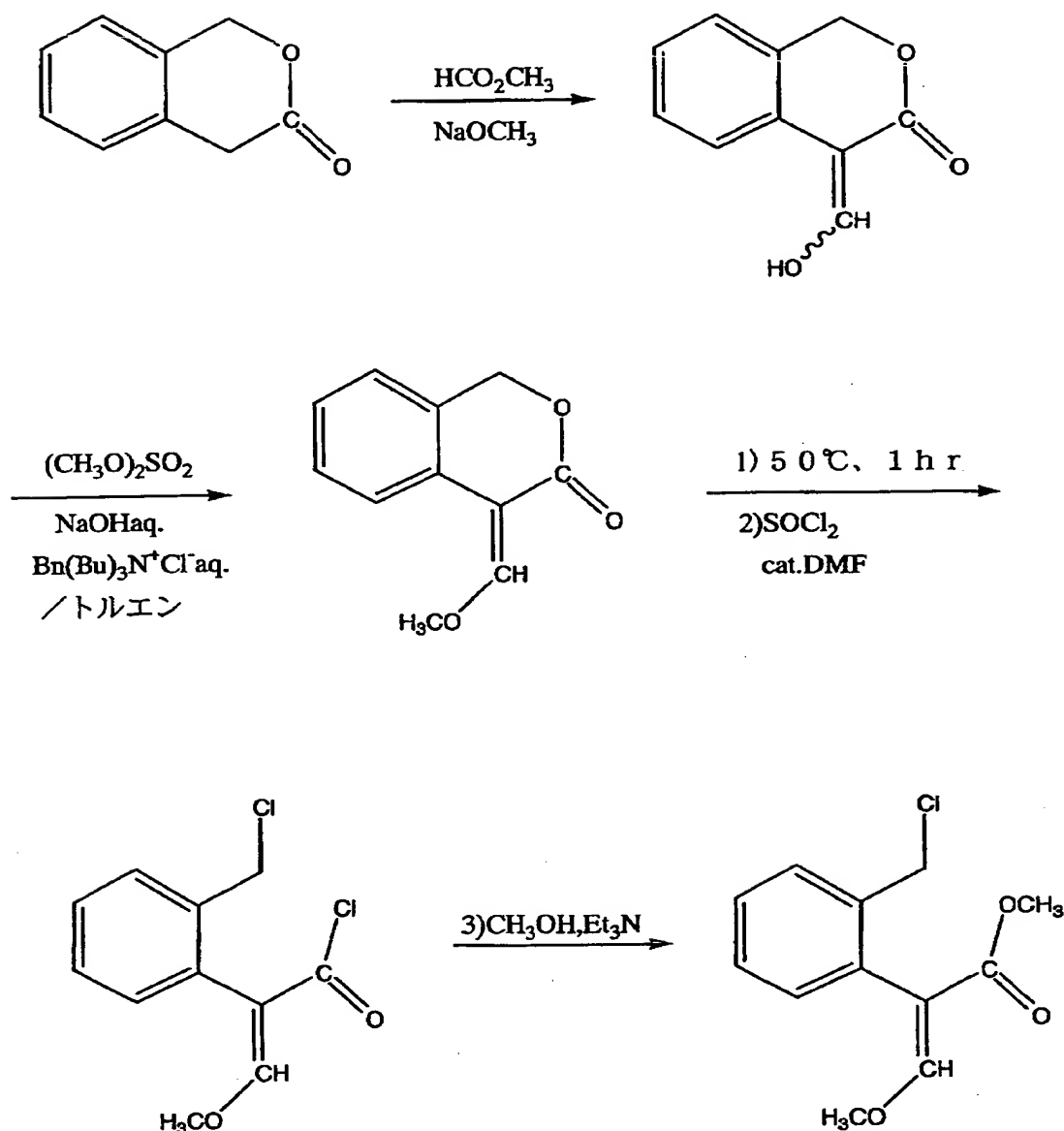
3-イソクロマノン 2.96 g のクロルベンゼン 60 ml 溶液にギ酸メチル 3.61 g を加え、そこへ、0～5℃で、粉末のナトリウムメチラート 2.16 g を 5 分間かけて少しずつ加えた。反応スラリーを 0～5℃で更に 1 時間攪拌した後、50%塩化ベンジルトリブチルアンモニウム水溶液 0.37 g、25%水酸化ナトリウム水溶液 3.52 g、水 10 ml 及びジメチル硫酸 5.04 g をこの順に加えた。25℃で 2 時間攪拌するうちにスラリーは徐々に溶けて水-クロルベンゼンの 2 層の溶液になった。反応終了後、有機層を分液して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られたろ液を高速液体クロマトグラフィーにより定量分析したところ、目的とする (E)-4-メトキシメチレン-3-イソクロマノンが 89.6% の収率で得られたことがわかった。

【0067】

実施例 2 (E)-3-メトキシ-2-(2-クロロメチルフェニル)アクリル酸メチルの製造

【0068】

【化 15】



【0069】

3-イソクロマノン 5.92 g のトルエン 120 ml 溶液に、ギ酸メチル 7.21 g を加え、そこへ、 $-2 \sim 8^\circ\text{C}$ で、粉末のナトリウムメチラート 4.32 g を 5 分間かけて少しずつ加えた。反応スラリーを $0 \sim 5^\circ\text{C}$ で更に 1 時間攪拌した後、50%塩化ベンジルトリブチルアンモニウム水溶液 0.75 g、25%水酸化ナトリウム水溶液 8.32 g、水 20 ml、及びジメチル硫酸 7.57 g をこの順に加えた。 $21 \sim 28^\circ\text{C}$ で 2 時間攪拌するうちにスラリーは徐々に溶けて水

ークロルベンゼンの2層の溶液になった。高速液体クロマトグラフィーにより反応の完結を確認した後、反応系の温度を50℃に上げて1時間攪拌した。反応液をガスクロマトグラフィーにより分析したところ、未反応のジメチル硫酸は全く残っていないことが確認された。

【0070】

反応液を室温に冷却した後、有機層を分液して更に20mlの水で洗浄した。分取した有機層にトルエン40mlを加えた後、減圧下脱水濃縮して、(E)-4-メトキシメチレン-3-イソクロマノンを含むトルエン溶液を得た。このトルエン溶液を高速液体クロマトグラフィーにより定量分析したところ、このものは、目的とする(E)-4-メトキシメチレン-3-イソクロマノンの濃度約21%の溶液(収率85.5%)であることがわかった。

【0071】

次いで、上記トルエン溶液に塩化チオニル27.7g及びN,N-ジメチルホルムアミド0.12gを加え、75℃で5時間反応させた。過剰の塩化チオニルを減圧下に留去して、得られた溶液にトルエン8mlを更に加え、内温46℃(75mmHg)になるまで減圧留去を続けた。次に、得られた釜残にトルエン12mlを加え滴下ロートに移した。

【0072】

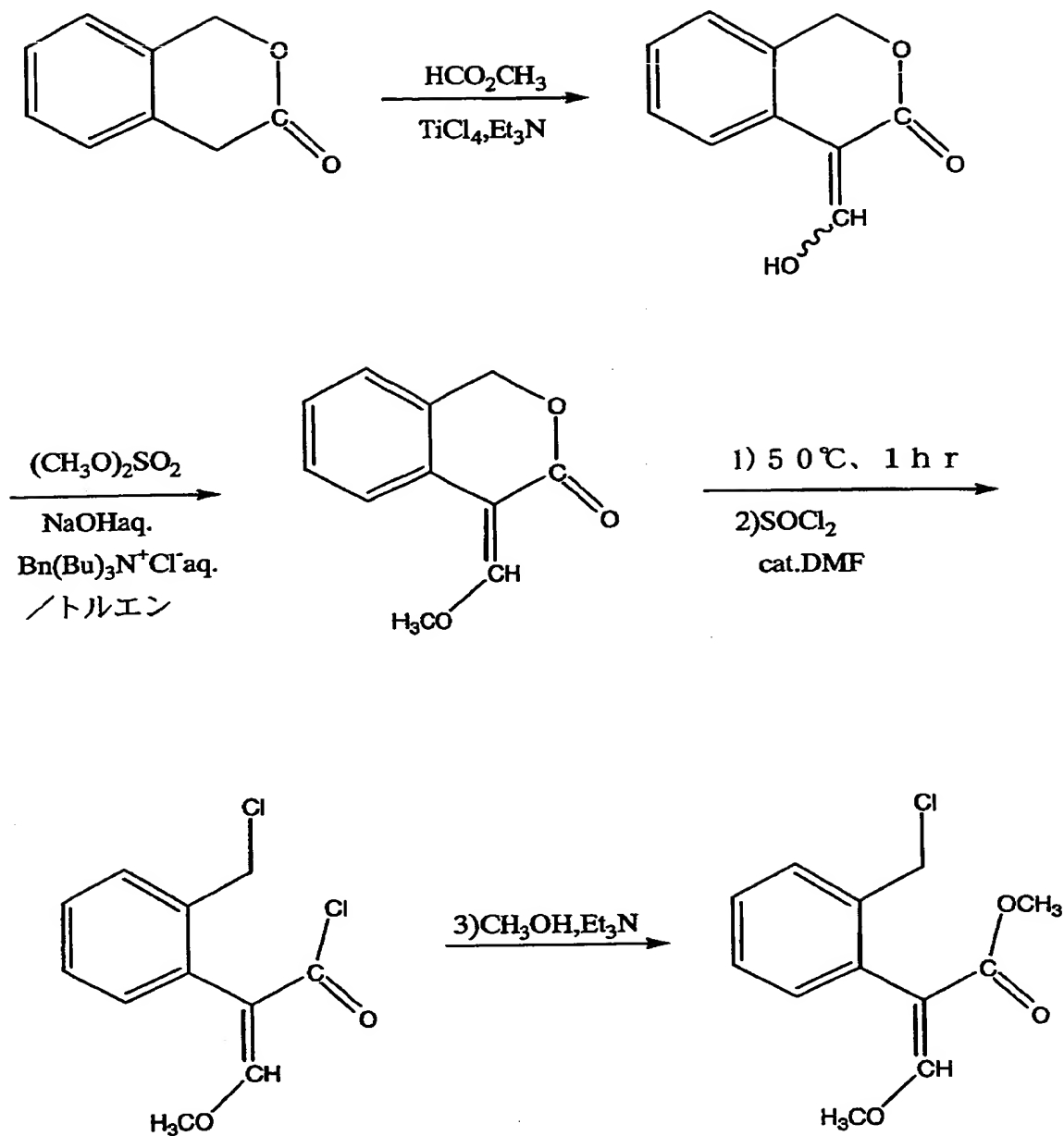
さらに、メタノール8.57gとトリエチルアミン4.06gの混合液に、-5℃で、上記トルエン溶液を滴下ロートにより滴下し、滴下終了後、-5℃で更に2時間反応させた。このときハルツの生成は全く認められなかった。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ液を高速液体クロマトグラフィーにより定量分析したところ、目的とする(E)-3-メトキシ-2-(2-クロロメチルフェニル)アクリル酸メチルが78.34%の収率で得られたことがわかった。

【0073】

実施例3 (E)-3-メトキシ-2-(2-クロロメチルフェニル)アクリル酸メチルの製造

【0074】

【化 1 6】



【0 0 7 5】

100 ml の二口フラスコに窒素ガスをゆっくりと流しながら、四塩化チタニウム 2.09 g 及びクロロホルム 15 ml を加え、系内を -5°C に冷却した。そこへ、ギ酸メチル 0.69 g を攪拌下に徐々に加え、次いで、3-イソクロマノン 1.48 g を一気に加えた。 -5°C で 30 分間攪拌した後、トリエチルアミン 2.53 g を約 10 分間かけて滴下した。滴下終了後、 0°C でさらに 1 時間攪拌

して反応を完結させた。反応液に35%塩酸1.04gの水5mlの溶液を徐々に滴下して、反応を停止させた。有機層を分取し、35%塩酸1.04gの水5ml溶液で洗浄し、得られたクロロホルム溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、減圧濃縮することによって、赤色油状物1.6gを得た。このものを少量採取して、 ^1H -NMRスペクトルを測定した結果、目的とする4-ヒドロキシメチレン-3-イソクロマノンが収率70.2%で得られたことがわかった。

【0076】

上記で得られた赤色油状物をトルエン20mlに溶解し、塩化チオニル6.0g、N,N-ジメチルホルムアミド0.01gを順次加え、75℃で5時間反応させた。過剰の塩化チオニルを常圧、次いで減圧下に留去して、更にトルエン5mlを加えて内温46℃(75mmHg)になるまで減圧留去を続けた。得られた釜残にトルエン5mlを加え、このものを滴下ロートに移した。

【0077】

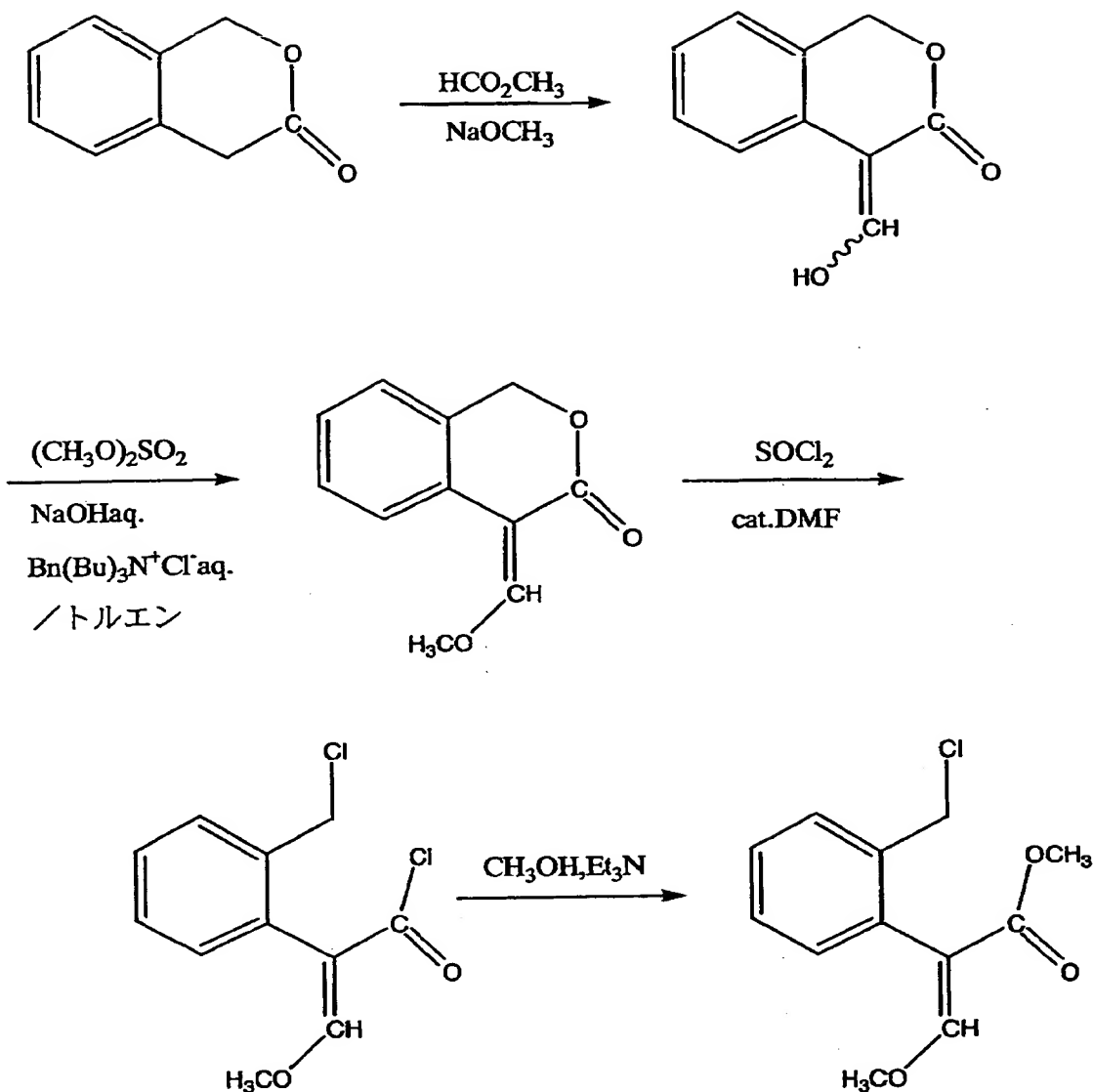
次に、メタノール1.78gとトリエチルアミン0.85gの混合液に、-5℃で前記トルエン溶液を滴下ロートにより滴下し、滴下終了後、-5℃で更に2時間反応させた。反応液に水及びトルエンを各10ml加えて分液した。このとき、ハルツの生成は全く認められなかった。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ液を高速液体クロマトグラフィーにより定量分析したところ、目的とする(E)-3-メトキシ-2-(2-クロロメチルフェニル)アクリル酸メチルが81%の収率で得られたことがわかった。

【0078】

実施例4 (E)-3-メトキシ-2-(2-クロロメチルフェニル)アクリル酸メチルの製造

【0079】

【化 17】



【0080】

3-イソクロマノン5.93gのトルエン120ml溶液にギ酸メチル7.21gを加え、そこへ、 $-2\sim 5^{\circ}\text{C}$ で、粉末のナトリウムメチラート4.32gを5分間かけて少しずつ加えた。反応スラリーを $0\sim 5^{\circ}\text{C}$ で更に3時間攪拌した後、50%塩化ベンジルトリブチルアンモニウム水溶液0.75g、25%水酸化ナトリウム水溶液7.04g、水20ml及びジメチル硫酸11.10gをこの順に加えた。 25°C で2時間攪拌するうちにスラリーは徐々に溶けて水-クロルベンゼンの2層の溶液になった。分液して得られたトルエン層を水20mlで洗

浄し、有機層にトルエン 40 ml をさらに加えて、減圧下脱水濃縮して (E) - 4 - メトキシメチレン - 3 - イソクロマノンを含むトルエン溶液を得た。この溶液を高速液体クロマトグラフィーにより定量分析したところ、このものは、(E) - 4 - メトキシメチレン - 3 - イソクロマノンを濃度約 24 % 含有していることがわかった (収率 83 %)。又、ガスクロマトグラフィーによる分析の結果、この溶液中には未反応のジメチル硫酸が使用量の 40 % 程度残っていた。

【0081】

次に、上記トルエン溶液に塩化チオニル 27.7 g、N, N - ジメチルホルムアミド 0.12 g を加え、75℃で5時間反応させた。過剰の塩化チオニルを減圧下に留去して、得られた溶液にトルエン 8 ml を更に加え、内温 46℃ (75 mmHg) になるまで減圧留去を続けた。得られた釜残にトルエン 12 ml を加え滴下ロートに移した。

【0082】

次いで、メタノール 8.62 g とトリエチルアミン 3.91 g の混合液に -5℃で、上記で得たトルエン溶液を滴下ロートにより滴下し、滴下終了後、-5℃で更に2時間反応させた。反応混合物に水及びトルエンを各 20 ml 加え、黒色状のハルツをデカンテーションで分離しながら分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させて、得られたろ液を高速液体クロマトグラフィーにより定量分析したところ、目的とする (E) - 3 - メトキシ - 2 - (2 - クロロメチルフェニル) アクリル酸メチルが 25 % の収率で得られたことがわかった。

【0083】

【発明の効果】

以上説明したように本発明によれば、クロマノン (I) を出発原料として、連続的、高収率かつ高立体選択的に α - ヒドロキシメチレンカルボニル化合物 (I) を、トータル 2 工程で製造することができる。

【0084】

またクロマノン (I) を出発原料として、連続的、高収率かつ高立体選択的に α - アルコキシメチレン化合物 (V) を、トータル 4 工程で製造することができる。

【 0 0 8 5 】

従って、本発明の製造方法は、農薬・医薬品の製造中間体、特に農園芸用殺菌剤及び農園芸用殺虫剤の製造中間体の工業的製造方法として有用である。

【書類名】 要約書

【要約】

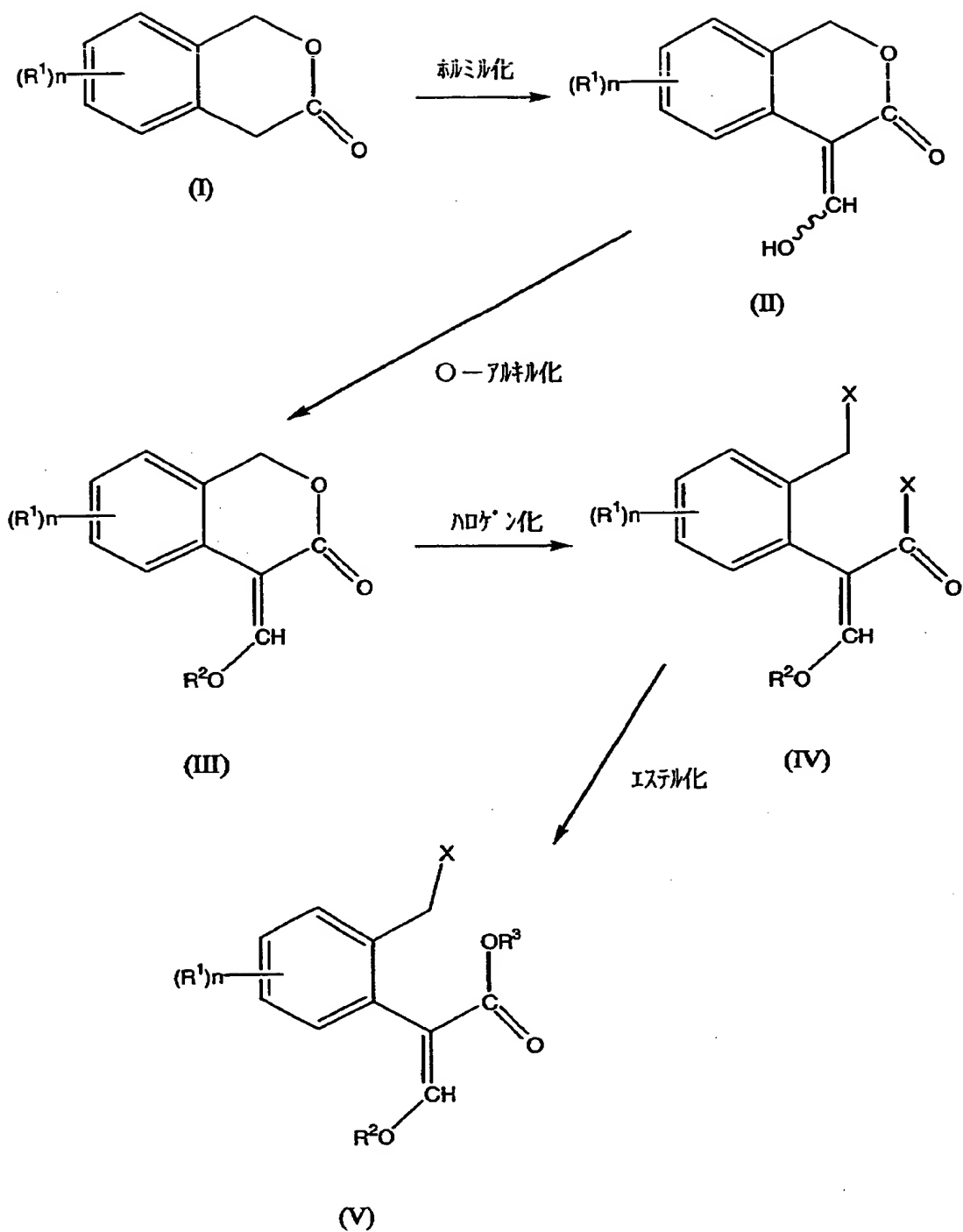
【課題】

3-クロマノン類を出発原料として用い、単離することなく連続的に、高収率かつ高立体選択的に α -アルコキシメチレンカルボニル化合物を製造することができる製造方法を提供する。

【解決手段】

下記化合物(I)をホルミル化して化合物(II)を得る工程と、単離することなく相間移動触媒及び塩基の存在下に、有機溶媒と水からなる2層系溶媒中でO-アルキル化する工程を有する化合物(III)の製造方法、及び、更にこの反応混合物から未反応のアルキル化剤を除去する工程と、単離することなくハロゲン化剤を作用させて化合物(IV)を得る工程と、単離することなくアルコールをさらに反応させる工程を有する化合物(V)の製造方法。

【化 1】



(式中、 R^1 はハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基等を表し、 n は0又は1~4の整数を表し、 R^2 、 R^3 は C_{1-6} アルキル基等を表し、 X はハロゲン原子を表す。)

認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第348752号
受付番号	59901197436
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成11年12月10日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成11年12月8日
-------	------------

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 4 3 0 7]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 2 2 日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都千代田区大手町 2 丁目 2 番 1 号

氏 名 日本曹達株式会社

THIS PAGE BLANK (USPTO)